

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

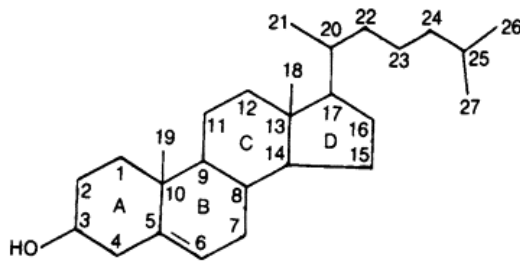
A. Kolesterol

1. Pengertian kolesterol

Kolesterol adalah sejenis lipid atau lemak yang terdapat dalam tubuh dan berperan penting dalam berbagai fungsi tubuh. Kolesterol tergolong nutrisi esensial bagi tubuh, bersama dengan nutrisi penting lainnya seperti karbohidrat, protein, vitamin, dan mineral. Lemak juga berfungsi sebagai sumber energi utama karena dapat menghasilkan kalori dalam jumlah besar. Kolesterol, khususnya, berperan krusial dan tak tergantikan dalam menjalankan berbagai fungsi vital tubuh manusia (Lestari, Harna, Novianti, 2020).

Kolesterol dalam tubuh terdiri dari beberapa tipe, yang terdiri dari low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), dan trigliserida sebagai tiga komponen utama lipid dalam darah. Zat ini memiliki peran krusial dalam pembentukan garam-garam membran, sintesis hormon, produksi vitamin tertentu, dan sebagai sumber energi. Berdasarkan rekomendasi Menurut aturan dari *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III), kadar kolesterol total diklasifikasikan menurut tingkat risikonya terhadap kesehatan yang normal harus kurang dari 200 mg/dL. Nilai antara 200 hingga 239 mg/dL termasuk dalam kategori ambang tinggi, sementara kadar kolesterol sebesar 240 mg/dL atau lebih dikategorikan sebagai tinggi. Kenaikan kadar kolesterol ini signifikan dihubungkan dengan potensi munculnya penyakit serius yang bisa berakibat fatal (Adi, 2014). Secara kimiawi, kolesterol (3-hidroksi-5,6-kolestena) termasuk dalam kelompok senyawa steroid. Struktur karbonnya adalah siklopentanoperhidrofenantrena, yang terdiri dari tiga cincin beranggota enam dan satu cincin beranggota lima. Selain itu, kolesterol juga merupakan senyawa

monohidroksialkohol yang mengandung ikatan rangkap antara atom karbon 5 dan 6 (C5 dan C6).



Gambar 1. Ikatan Kolesterol

Sumber: *Medical Biochemistry (Fourth Edition)*

2. Klasifikasi kolesterol

Kolesterol diklasifikasikan ke dalam dua kategori, yakni berdasarkan jenisnya dan berdasarkan tingkat kadarnya dalam darah.

a. Jenis kolesterol

1) LDL (*Low Density Lipoprotein*)

Low-density lipoprotein (LDL) adalah salah satu produk terpenting di dunia. LDL memiliki peran signifikan dalam proses akumulasi kolesterol di dinding arteri, yang pada akhirnya dapat mengganggu aliran darah membentuk endapan berupa plak kolesterol yang keras dan tebal (Ridayani, Santri, & Naim, 2018). Seiring berjalannya waktu, plak tersebut menggumpal dan menyumbat lumen arteri, sehingga berpotensi mengganggu aliran darah (Kementerian Kesehatan, 2022). Kolesterol total mengacu pada kadar kolesterol total dalam tubuh. Kadar LDL dalam darah yang lebih tinggi daripada high-density lipoprotein (HDL) berpotensi meningkatkan risiko gangguan metabolisme. HDL (High-Density Lipoprotein)

High-density lipoprotein (HDL) juga dapat digunakan untuk mengobati low-density lipoprotein (LDL). HDL, atau lebih diketahui sebagai kolesterol baik, Memiliki peran utama dalam mengangkut LDL dari dinding pembuluh darah menuju hati, tempat di mana kolesterol tersebut akan diproses dan dimetabolisme lebih lanjut (Ridayani, Santri, & Naim, 2018).

b. Kadar kolesterol

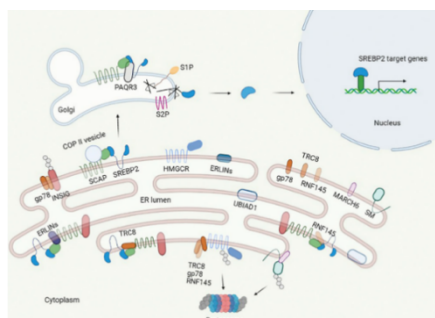
Tabel 1
Kadar Kolesterol

Kadar kolesterol total	Kategori kolesterol total
<200 mg/Dl	Normal
200 – 239 mg/Dl	Ambang batas
>240 mg/Dl	Tinggi
Kadar kolesterol LDL	Kategori kolesterol total LDL
<130 mg/Dl	Normal
130-159 mg/Dl	Tinggi
>160 mg/Dl.	Sangat tinggi
Kadar kolesterol HDL	Kategori kolesterol total HDL
60 mg/Dl	Normal
> 60 mg/Dl	Tinggi
>40 mg/Dl	Rendah
Sumber: (Kemenkes 2018)	

3. Biosintesis kolesterol

Kadar kolesterol di dalam sel dikendalikan secara dinamis melalui berbagai mekanisme, termasuk biosintesis, penyerapan dari sumber eksternal (*uptake eksogen*), penyimpanan, serta distribusi. Setiap harinya, tubuh manusia secara alami memproduksi kolesterol sebanyak kurang lebih 700 hingga 900 mg, ditambah dengan asupan dari makanan harian sebesar 300 hingga 500 mg. Sekitar 50% dari total kolesterol dalam tubuh disintesis oleh organ hati. Proses sintesis kolesterol terjadi di dalam sitoplasma sel dan organel *endoplasmic reticulum*. Tahap awal biosintesis kolesterol dimulai melalui jalur katalitik yang

dimediasi oleh enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase (HMG-CoA synthase)* yang berlokasi di sitosol. Proses ini diawali dengan penggabungan dua molekul *acetyl-CoA* menjadi *acetoacetyl-CoA*, yang kemudian bergabung dengan satu molekul *acetyl-CoA* lainnya untuk membentuk *3-hidroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA)*, dengan bantuan enzim *HMG-CoA synthase*. Selanjutnya, *HMG-CoA* dikonversi oleh enzim *HMG-CoA reductase* melalui reaksi yang dikendalikan pada tingkat transkripsi dan pascatranslasi metabolisme. Produk dari reaksi ini, yaitu *mevalonate*, akan mengalami proses *phosphorylation* dan *decarboxylation* untuk membentuk *isopentenyl pyrophosphate (IPP)*, yang kemudian mengalami polimerisasi menjadi *farnesyl pyrophosphate (FPP)*. Molekul *FPP* selanjutnya dikonversi menjadi *squalene*, yang pada tahap akhir diproses menjadi kolesterol. Seluruh rangkaian proses biosintesis kolesterol ini berlangsung di dalam *endoplasmic reticulum*. (Shi, Q., Jiahuan Chen, Xiaodong Zou, and Xiaochun Tang, 2022)



Gambar 2. Biosintesis Kolesterol

Sumber: *Medical Biochemistry (Fourth Edition)*

4. Faktor – faktor penyebab meningkatnya kolesterol dalam darah

a. Indeks massa tubuh (IMT)

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Al Rahmad (2016), penyakit jantung biasanya disebabkan oleh peningkatan kadar kolesterol dalam tubuh yang tidak terkontrol. Sejumlah faktor yang dapat memengaruhi kadar kolesterol dalam darah meliputi usia, jenis kelamin, serta indeks massa tubuh (IMT).

Kegemukan dapat memengaruhi profil lipid dalam darah dan turut meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis. Hubungan antara status gizi dan kadar kolesterol darah dipengaruhi oleh resistensi insulin. Kondisi ini mendorong hipersekresi sel beta, yang memengaruhi regulasi gen yang terlibat dalam metabolisme lemak. Terakhir, mari kita bahas tentang lipoprotein densitas rendah (LDL) dan lipoprotein densitas tinggi (HDL) (Kamsiah YO, 2018).

b. Pola makan yang tinggi lemak

Yoeantafara dan Martini (2017) menyatakan bahwa terdapat potensi peningkatan kadar kolesterol dalam darah yang dapat menimbulkan risiko kesehatan dapat terjadi pada orang yang mengonsumsi makanan tinggi lemak jenuh dan asupan energi berlebihan. Sebaliknya, menerapkan Menerapkan pola makan sehat, seperti membatasi konsumsi lemak jenuh dan meningkatkan asupan konsumsi buah dan sayuran dapat berkontribusi dalam menurunkan kadar kolesterol dalam darah dalam tubuh hingga 5 hingga 10% atau lebih. Beberapa faktor yang memengaruhi Beberapa faktor yang memengaruhi kadar kolesterol total meliputi pola makan tinggi serat, konsumsi makanan berlemak, kebiasaan merokok, jenis kelamin, obesitas, serta tingkat aktivitas fisik. Konsumsi makanan berlemak secara terus-menerus diketahui sebagai salah satu penyebab utama meningkatnya jumlah kolesterol total yang terdapat dalam aliran darah. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan Sulastri juga menunjukkan bahwa penurunan asupan makanan menunjukkan hubungan yang sepadan dengan penurunan kadar kolesterol dalam tubuh.

c. Kebiasaan merokok

Merokok diketahui dapat meningkatkan kadar kolesterol darah yang tinggi dapat menjadi pemicu berbagai gangguan kesehatan gangguan kesehatan, termasuk penyakit jantung, kanker, dan radang saluran pernapasan atas, seperti sakit tenggorokan. Dalam rokok terkandung tiga zat kimia berbahaya, yakni tar, nikotin, dan karbon monoksida. Nikotin memiliki efek stimulasi pada tekanan darah, sementara zat kimia lain dalam rokok juga berkontribusi terhadap

peningkatan kadar kolesterol dalam tubuh (Malaeny, Cicilia Seplin, Katuuk, Mario, dan Onibala, 2017).

Sekarang saatnya untuk melihat apa yang Anda cari: lipoprotein densitas rendah (LDL) dan lainnya. Perokok biasanya memiliki kadar HDL rendah, yang menunjukkan adanya gangguan dalam proses pembentukan kolesterol baik, Lipoprotein berfungsi mengangkut lemak dari jaringan tubuh menuju jantung. Namun, pada perokok, kadar LDL biasanya lebih tinggi, yang mengindikasikan bahwa lemak yang dihasilkan oleh hati justru lebih banyak dialirkan ke berbagai jaringan tubuh melalui peredaran darah (Malaeny, Cicilia Seplin, Katuuk, Mario, dan Onibala, 2017).

d. Usia

Seiring dengan pertambahan usia, tekanan darah umumnya mengalami peningkatan (Widjaya, Faishal, Ratih, Sabrina, Ranty, Erlina W., 2019). Risiko kolesterol tinggi atau hiperkolesterolemia juga meningkat seiring bertambahnya usia (Yoeantafara & Martini, 2017). Kolesterol berperan penting dalam mekanisme terjadinya hipertensi (Shohei Fujikawa, Ryo Iguchi, Tetsuya Noguchi, 2015). Penumpukan kolesterol pada dinding pembuluh darah dapat menghambat aliran darah, dan lama-kelamaan penyumbatan dapat berkembang menjadi kondisi yang lebih serius (Maryati, 2017).

e. Jenis kelamin

Peningkatan kadar kolesterol pada wanita dewasa berbanding lurus dengan meningkatnya risiko terkena hipertensi (P. Nikolov, 2015). Selain itu, pria dengan kadar kolesterol dalam batas normal tidak memiliki risiko hipertensi yang meningkat secara signifikan dibandingkan dengan wanita dengan kolesterol tinggi (Daniati, 2018). Kolesterol juga berkontribusi terhadap penyumbatan pembuluh arteri yang mengalirkan darah menuju jantung (Mulyani, Al Rahmad, dan Jannah, 2018).

5. Dislipidemia

Dislipidemia merupakan suatu kondisi ketidakseimbangan kadar lipid dalam tubuh, meliputi Komponen lipid darah meliputi Jumlah total kolesterol, lipoprotein densitas rendah (LDL), trigliserida, dan lipoprotein densitas tinggi (HDL) (Patni, 2015). Salah satu faktor utama yang berkontribusi terhadap

terjadinya *dislipidemia* adalah kebiasaan mengonsumsi makanan dengan kandungan lemak yang tinggi. Faktor-faktor lain yang turut berperan meliputi penggunaan tembakau, minimnya aktivitas tubuh, asupan nutrisi yang tidak teratur, dan kondisi obesitas. Secara khusus, risiko gizi yang berkaitan dengan *dislipidemia* mencakup rendahnya asupan Berbagai sumber makanan sehat seperti buah-buahan, sayuran, kacang-kacangan, dan biji-bijian tingginya konsumsi lemak jenuh (Patni, 2015).

B. Diabetes Melitus

1. Pengertian

DM atau diabetes melitus merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat ketidakefektifan tubuh dalam menggunakan atau memproduksi insulin atau ketidakmampuan sel untuk meresponsnya secara efektif. Kekurangan insulin atau resistensi terhadap aksinya menyebabkan hiperglikemia, indikator utama diabetes (Setiawan dan Salbiah, 2022).

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan meningkatnya kadar gula dalam darah, yang disebabkan oleh terganggunya fungsi hormon insulin. Hormon ini berperan penting dalam menjaga keseimbangan kadar glukosa darah (homeostasis) dengan cara menurunkannya *American Diabetes Association* (2017), Diabetes adalah kondisi kronis yang ditandai dengan lonjakan kadar gula dalam darah (hiperglikemia). Jika dibiarkan, kondisi ini bisa merusak berbagai organ tubuh seperti mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. Gangguan ini terjadi karena produksi insulin terganggu atau tubuh tidak merespons insulin dengan baik, sehingga glukosa tidak dapat diolah menjadi energi dan akhirnya menumpuk di dalam tubuh.

Pola makan didefinisikan sebagai pengaturan jenis serta jumlah asupan makanan yang dikonsumsi oleh seseorang atau sekelompok individu dalam kurun waktu tertentu. Sementara itu, aktivitas fisik merujuk pada segala bentuk gerakan tubuh yang melibatkan kontraksi otot rangka dan menyebabkan

peningkatan penggunaan energi (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019). Pada tahun 2020, *American Diabetes Association* menegaskan kembali bahwa diabetes melitus merupakan sekelompok gangguan yang ditandai oleh peningkatan kadar gula dalam darah, disertai disfungsi insulin atau kombinasi keduanya. Kondisi hiperglikemia yang berlangsung dalam jangka panjang dapat menimbulkan berbagai komplikasi serta kerusakan pada organ tubuh seperti mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2021).

2. Klasifikasi Diabetes Melitus

Tandra (2020) membagi diabetes melitus ke dalam beberapa kelompok utama berikut ini:

a. Diabetes Melitus tipe 1

Ketika pankreas tidak menghasilkan insulin dalam jumlah cukup, atau bahkan tidak memproduksinya sama sekali, glukosa tidak mampu masuk ke dalam sel dan akhirnya menumpuk dalam aliran darah. Kondisi ini disebut diabetes tipe 1. Jenis diabetes ini biasanya berkembang selama masa kanak-kanak atau remaja dan dapat menyerang pria maupun wanita. Butuh waktu untuk pulih secara bertahap; langkah selanjutnya adalah beralih ke terapi insulin, dan langkah pertama adalah beralih ke langkah berikutnya.

b. Diabetes Melitus tipe 2

Diabetes tipe 2 merupakan bentuk diabetes yang paling umum, mencakup sekitar 90–95% dari seluruh kasus dan hanya menyerang orang berusia di atas 40 tahun. Pada orang dengan DM tipe 2, tubuh masih memproduksi insulin, tetapi kualitasnya tidak optimal, yang mengganggu fungsinya untuk menurunkan gula darah. Hal ini mengakibatkan peningkatan gula darah (hiperglikemia). Pada umumnya, individu dengan diabetes tipe 2 tidak memerlukan suntikan insulin untuk mengelola kondisi mereka, melainkan menjalani terapi oral atau penggunaan tablet guna meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan kadar gula darah, serta mendukung fungsi hati mengatur metabolisme glukosa (Soelistijo, 2021).

Berdasarkan data dari International Diabetes Federation (IDF), DM tipe 2 kini telah berkembang menjadi epidemi global dengan angka kejadian yang terus meningkat. Kondisi ini memberikan tekanan besar terhadap sistem layanan kesehatan di seluruh dunia. Pada tahun 2021, Diperkirakan terdapat sekitar 537 juta individu berusia 20 hingga 79 tahun yang hidup dengan diabetes, dan jumlah tersebut diproyeksikan meningkat menjadi 783 juta pada tahun 2045 (Soelistijo, 2021).

c. Diabetes gestational

Diabetes melitus gestasional, atau diabetes yang muncul saat kehamilan, merupakan kondisi yang disebabkan oleh perubahan hormon selama kehamilan yang mengakibatkan resistensi insulin. Gangguan ini biasanya terdeteksi pada trimester kedua atau ketiga, meskipun sering kali tidak menunjukkan gejala khas seperti diabetes pada umumnya (Nuha, 2023).

d. Diabetes tipe lain.

Diabetes melitus sekunder adalah jenis diabetes yang terjadi akibat kondisi medis tertentu dan tidak diklasifikasikan sebagai diabetes tipe 1 atau tipe 2. Diabetes tipe ini dapat memengaruhi kemampuan tubuh untuk memproduksi insulin atau mengganggu efisiensi metabolismenya. Kemungkinan penyebabnya meliputi gangguan kelenjar adrenal atau pituitari, obat-obatan seperti kortikosteroid, obat penurun tekanan darah, atau obat penurun kolesterol, serta beberapa jenis malnutrisi dan infeksi..

3. Etiologi Diabetes Melitus

Menurut Tandra (2020), beberapa kondisi berikut dapat memicu terjadinya penyakit Diabetes Melitus:

a. Usia

Memasuki usia lanjut, risiko munculnya diabetes meningkat apabila pola makan tinggi kalori atau kaya karbohidrat terus dipertahankan, karena fungsi insulin cenderung menurun seiring bertambahnya usia.

b. Ras Etnis

Diabetes cenderung lebih sering terdiagnosis Individu dengan ras kulit lebih gelap cenderung memiliki risiko yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang berkulit putih. Selain itu, masyarakat Asia juga menunjukkan kecenderungan lebih rentan terhadap penyakit ini.

c. Gaya hidup

Kebiasaan seperti tidak sarapan, makan larut malam, mengonsumsi makanan berat sebelum tidur, merokok, kurang bergerak, serta kelebihan berat badan dapat memicu resistensi insulin dan meningkatkan risiko berkembangnya diabetes melitus. Lebih dari 80% penderita obesitas memiliki risiko tinggi untuk mengembangkan diabetes. Tak hanya itu, obesitas juga dapat meningkatkan peluang terkena penyakit jantung dan stroke sebanyak dua hingga empat kali lipat. Akumulasi lemak, terutama di area perut, menurunkan sensitivitas tubuh terhadap insulin, yang pada akhirnya memicu kenaikan kadar gula darah.

d. Obat-obatan steroid

Pasien dengan asma atau rematik yang rutin mengonsumsi steroid berisiko mengalami efek kontraindikasi, suatu kondisi yang ditandai dengan penghambatan fungsi insulin, yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah. Efek serupa juga dapat disebabkan oleh obat-obatan tertentu, termasuk beta-blocker (β -blocker), obat antituberkulosis seperti isoniazid (INH), antiasma seperti salbutamol dan terbutaline, antiretroviral HIV seperti protease inhibitor, dan obat penurun kolesterol seperti niacin.

e. Infeksi pada pancreas

Diabetes dapat muncul sebagai akibat dari pankreatitis atau gangguan pada kelenjar hipofisis, seperti pada kondisi akromegali.

f. Keturunan

Jika salah satu anggota keluarga Anda menderita diabetes, anggota keluarga lainnya juga berisiko terkena diabetes. Dalam kondisi tersebut, hormon-

hormon yang berperan sebagai lawan insulin menjadi lebih aktif, sehingga menyebabkan peningkatan kadar gula darah.

C. Dislipidemia pada Diabetes Melitus

Pada individu dengan diabetes, dislipidemia menjadi salah satu faktor kunci yang berkontribusi terhadap munculnya penyakit kardiovaskular. Manajemen glikemik yang tidak optimal dapat mengakibatkan peningkatan kadar trigliserida dan kolesterol LDL (low-density lipoprotein), sekaligus menurunkan kadar kolesterol HDL (high-density lipoprotein). Oleh karena itu, kontrol glikemik yang efektif sangat penting, karena dapat memberikan efek positif pada profil lipid darah pasien. Selain manajemen glikemik, penggunaan obat penurun lipid sangat dianjurkan pada pasien diabetes, mengingat tingginya risiko komplikasi kardiovaskular, yang setara dengan pasien dengan penyakit arteri koroner. Perlu dicatat bahwa pankreatitis akut merupakan salah satu manifestasi klinis umum dari hipertrigliseridemia berat. Ada juga bukti ilmiah yang kuat bahwa penurunan kadar kolesterol secara signifikan dapat meningkatkan hasil klinis pada penyakit kardiovaskular. (Marsellinda dan Ferilda, 2022).

Pada individu dengan riwayat diabetes tipe 2, dislipidemia biasanya ditandai dengan tingginya kadar trigliserida serta rendahnya kadar lipoprotein densitas tinggi (HDL), sementara kadar lipoprotein densitas rendah (LDL) biasanya normal atau sedikit meningkat. Perubahan gaya hidup, seperti mengurangi konsumsi kolesterol dan lemak jenuh serta meningkatkan aktivitas fisik, telah terbukti secara klinis dapat memperbaiki profil lipid darah. Selain perubahan gaya hidup, pengobatan farmakologis dini sangat dianjurkan bagi pasien diabetes yang juga mengalami dislipidemia. Tujuan utama terapi lipid pada pasien diabetes adalah untuk menurunkan kadar LDL serum. Penelitian menunjukkan adanya korelasi langsung antara peningkatan kadar kolesterol serum dan penurunan sekresi insulin, yang dapat membaik setelah kadar kolesterol terkontrol. Mekanisme yang mendasarinya adalah gangguan regulasi metabolik akibat peningkatan dimerisasi neuronal nitric oxide synthase

(nNOS), yang berdampak negatif pada sekresi insulin.(Marsellinda dan Ferilda, 2022).